UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1949 N° 121

CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES ACIDES ARYLGLYCOLIQUES

THÈSE

Pour le Doctorat de l'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et Soutenue publiquement en Juin 1949

PAR

Yvonne FEUILLERAC

Pharmacien

MEMBRES DU JURY..... MM. CAUJOLLE, *Président*
BRUSTIER
DELAS *Assesseurs.*
VINCENT
COUTURIER *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, Rue Romiguières, 2

1949

CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES ACIDES ARYLGLYCOLIQUES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE-CALVET.

Professeurs honoraires
MM. RISPAL, MERIEL RIBAUT, ARGAUD LAFFORGUE, SERR, GARIPUY CLERMONT

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS

	MM.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Méd cine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET,	Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	POULHES ch. d. f.
Histologie	BIMES, ch. des t.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique Médicale	MARQUES.
Obstétrique	PONTONNIER, ch. d. f.

	MM.
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.),
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie	CADENAT

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BGUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET

	MM.
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté .... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1949 N° 121

CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES ACIDES ARYLGLYCOLIQUES

THÈSE

Pour le Doctorat de l'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et Soutenue publiquement en Juin 1949

PAR

Yvonne FEUILLERAC

Pharmacien

MEMBRES DU JURY. ... MM. CAUJOLLE, *Président*.
BRUSTIER, DELAS, VINCENT — *Assesseurs*.
COUTURIER — *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, Rue Romiguières, 2

1949

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Avec toute mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie
Inspecteur principal des Pharmacies

Nous le remercions de ses conseils si précieux et nous lui exprimons notre déférente gratitude pour le bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR V. BRUSTIER

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Chimie et de Toxicologie
Inspecteur principal des Pharmacies

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DELAS

Professeur d'Histoire Naturelle

En témoignage de notre profonde gratitude pour la direction éclairée et bienveillante dont il a honoré notre travail; nous le remercions très vivement de nous avoir toujours accordé sa participation personnelle au cours de l'expérimentation pharmacodynamique de nos produits.

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. VINCENT

Professeur de Matière Médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COUTURIER

Professeur Agrégé de Pharmacie

A Monsieur le Professeur P. COUTURIER

Professeur Agrégé de Pharmacie

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a pris à notre travail et pour les conseils qu'il n'a cessé de nous donner.

A Monsieur le Docteur J. BLANC

Docteur es Sciences
Directeur du Laboratoire des Hôpitaux civils et militaires de Carcassonne

En témoignage de gratitude pour la documentation bactériologique dont il a bien voulu apporter à notre thèse le précieux bénéfice.

A Monsieur P. GAYREL

Chef de Travaux de Pharmacie

A Monsieur E. STANISLAS

Chef de Travaux d'Histoire Naturelle

A Mademoiselle J. BLANC

Monitrice de Pharmacie

A TOUS MES CAMARADES DU LABORATOIRE

En remerciement de l'aide qu'ils m'ont apportée dans l'élaboration de ce travail et en témoignage de mon amitié.

Sommaire

Première partie. — *Etude chimique.*

Acides aryl-O-glycoliques : définition

1. Acide phénoxyacétique,
2. Acide orthocrésoxyacétique,
3. Acide métacrésoxyacétique,
4. Acide paracrésoxyacétique,
5. Acide carvacroxyacétique,
6. Acide thymoxyacétique.

Deuxième partie. — *Etude biologique.*

I. Toxicité et effets pharmacodynamiques sur le chien chloralosé.

II. Pouvoir antiseptique.

Troisième partie. — *Etude pharmacotechnique.*

Solubilisation des essences végétales dans les solutions de phénates et d'arylglycolates.

PREMIERE PARTIE

Etude chimique

Les phénols Ar OH se condensent aisément en milieu alcalin avec l'acide monochloracétique pour donner naissance à des arylglycolates.

$$Ar\,OH + CH_2\,Cl\,COOH + 2Na\,OH \rightarrow$$

$$Ar\,OCH_2\,COONa + ClNa + 2H_2O$$

Nous indiquons pour chacun des acides arylglycoliques obtenus le détail de la technique suivie, les rendements et la méthode de purification. Chacune des monographies réalisées comporte quelques données sur les sels métalliques correspondants.

ACIDE O.PHÉNYLGLYCOLIQUE

(Acide phénoxyacétique)

$.OCH_2.COOH$

Préparation.

Nous trouvons dans la littérature plusieurs méthodes de préparation de l'acide phénylglycolique [1] :

1° Condensation du tribromoéthylène avec le phénol en présence de potasse alcoolique par chauffage à 170° [2].

$$CHBr = CBr_2 + C_6H_5OH + 4KOH \rightarrow C_8H_7O_3K + 3KBr + 2H_2O$$

2° Oxydation du phénoxyacétaldéhyde par l'oxyde d'argent [3].

3° Condensation de l'acide monochloracétique et du phénolate de sodium dans les proportions suivantes : douze parties d'acide pour une partie de phénolate de sodium [4].

4° Condensation du phénol et de l'acide monochloracétique en milieu alcalin. Cette méthode de beaucoup la plus simple, est celle que nous avons employée au laboratoire [5].

$$C_6H_5OH + CH_2Cl\,COOH + 2\,NaOH \rightarrow C_6H_5OCH_2\,COO\,Na + ClNa + 2H_2O$$

Le phénol et l'acide réagissent molécule à molécule. La soude seule devra être employée en très grand

excès. Nous avons fait un essai sur un tiers de molécule de phénol :

Phénol : 30 g.
Acide monochloracétique : 30 g.
Lessive de soude 10 N : 100 cc.

Les autres préparations ont porté sur 30, 50 et 100 g. de phénol. Nous faisons fondre ensemble phénol et acide monochloracétique puis nous ajoutons en une seule fois la lessive de soude. La réaction est brutale et fortement exothermique. Le mélange brunit, atteint l'ébullition puis se prend en masse. C'est le phénylglycolate de sodium, improprement appelé phénoxyacétate de sodium.

Nous pouvons :

1° Ou bien libérer l'acide de son sel en le précipitant par l'acide chlorhydrique;

2° Ou bien purifier le phénoxyacétate de sodium et obtenir ainsi rapidement un sel apte aux essais de toxicité.

1. Après avoir dissous le phénoxyacétate de sodium dans 700 cc. d'eau environ, nous précipitons l'acide par ClH dilué au tiers. Il se forme immédiatement un précipité blanc, laiteux, peu abondant qui, après vingt-quatre heures, cristallise en lames blanches nacrées.

Pour le purifier, il suffit de le faire recristalliser dans le benzène, le xylène ou l'eau.

Les rendements, très satisfaisants, sont de l'ordre de 80 %. Nous avons, en effet, obtenu :

A partir de 30 g. de phénol : 40 g. d'acide sec.
— 50 g. de phénol : 75 g. d'acide sec.
— 100 g. de phénol : 135 g. d'acide sec.

2. Le phénoxyacétate de sodium forme une masse compacte impossible à essorer telle quelle, le milieu

étant trop fortement alcalin. Nous effectuons sur ce produit brut une première recristallisation dans 100 cc. d'eau. Dès que la température diminue de très gros flocons apparaissent et gagnent peu à peu la totalité du liquide. Les eaux-mères contiennent :

Du chlorure de sodium,
Du monochloracétate de sodium,
Du phénolate de sodium,
Et une petite quantité de phénoxyacétate de sodium,

que nous transformons en acide par précipitation avec ClH.

Trois recristallisations dans l'eau permettent d'obtenir un sel apte aux essais de toxicité.

100 g. de phénol ont donné 110 g. de sel sec et propre, ce qui correspond à un rendement de 65 % environ.

Propriétés physiques [4].

Il fond à 96°. Une molécule d'acide se dissout dans dix parties d'eau froide et quatre parties d'eau bouillante. L'acide phénylglycolique est soluble dans l'éther, le benzène, le xylène, faiblement soluble dans l'alcool.

Propriétés chimiques [4, 5].

I. Il donne des sels. Les sels de Na, K, NH_4, Ca, Ba, Cu, Ag ont été obtenus cristallisés.

Le sel de Na cristallise avec une demi-molécule d'eau. Ce sont de très fines aiguilles solubles à 25 % dans l'eau.

Le sel de K cristallise aussi en aiguilles solubles dans l'eau.

Le sel de NH_4 est identique.

Le sel de Ca cristallise avec 3 ½ H_2O en aiguilles difficilement solubles dans l'eau.

Le sel de Ba cristallise avec 3 H_2O en grandes lames minces insolubles dans l'eau.

Le sel de Cu avec 2 H_2O en cristaux.

Le sel d'Ag est anhydre et cristallise en aiguilles.

II. On a aussi préparé l'*amide*, l'*anilide*, la *thioamide* et le *nitrile*.

Préparation et dosage de la solution de sels de Na pour essais toxicologiques.

Par simple dissolution du sel de Na dans l'eau, et après passage aux charbons actifs jusqu'à décoloration complète, nous obtenons facilement une solution apte aux essais de toxicité.

Le dosage est simple. Il consiste à libérer l'acide de son sel par un acide minéral fort.

Dans un erlenmeyer contenant :

1 cc. de solution à doser,
10 cc. d'eau distillée,
50 cc. d'éther,
II gouttes d'hélianthine,

nous versons goutte à goutte de l'acide sulfurique N/10 jusqu'à virage au rouge orangé de l'hélianthine. L'éther dissoudra l'acide phénoxyacétique au fur et à mesure de sa libération par SO_4H_2.

Soit n le nombre de cc. d'acide sulfurique versés, la quantité % en grammes de sel de sodium est donnée par la formule $0{,}174 \times n \times 10$ (174 étant le poids moléculaire du phénoxyacétate de sodium).

Caractères analytiques [5, 6].

L'acide phénoxyacétique donne :

1° Avec Cl_3Fe un précipité jaune;

2° Avec NO_3H dilué et chaud, un dinitrophénol;

3° En solution aqueuse avec de l'eau de Br, un précipité cristallisé d'acide bromophénoxyacétique;

4° Avec PCl_5, le chlorure de l'acide chlorophénoxyacétique;

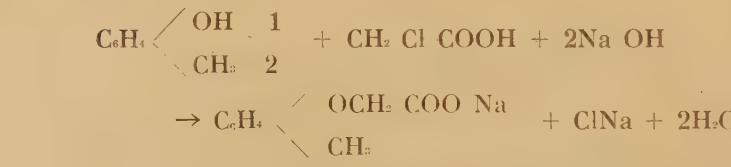
5° Il ne donne rien avec le réactif de Liebermann.

ACIDE O.ORTHOCRESOLGLYCOLIQUE

(Acide orthocrésoxyacétique.)

Préparation [2].

Condensé avec l'acide monochloracétique en milieu fortement alcalin, l'orthocrésol donne naissance à de l'orthocrésolglycolate de sodium ou orthocrésoxyacétate.



Le crésol et l'acide monochloracétique réagissent molécule à molécule. Seule la soude doit être utilisée en très grand excès.

Nous avons fait un premier essai sur $\frac{1}{4}$ de molécule. Les autres préparations ont porté sur 25, 50 et 50 g. de crésol.

Crésol.	25 g.
Acide monochloracétique.	22 g.
Lessive de soude 12 N.	100 cc.

Nous fondons ensemble crésol et acide monochloracétique, puis nous ajoutons la soude. Le mélange bru-

nit, atteint l'ébullition puis se prend en masse. C'est l'orthocrésoxyacétate de sodium. Nous dissolvons le produit ainsi obtenu dans 100 cc. d'eau. Le crésol qui n'a pas réagi est libéré par neutralisation exacte au moyen de ClH dilué au 1/10e en présence de phénolphtaléine. Nous l'extrairons par le xylène. Il ne nous reste plus qu'à libérer l'acide de sa solution saline en le précipitant par ClH dilué au tiers.

Nous obtenons très rapidement un produit bien cristallisé, très propre, apte aux essais de toxicité.

Deux recristallisations suffisent :

— Une première recristallisation dans le xylène enlève presque toutes les impuretés;

— Une deuxième recristallisation dans le mélange:

Alcool à 90° : 3 parties.
Eau : 1 partie

nous permet d'obtenir un produit bien cristallisé en aiguilles. L'acide orthocrésoxyacétique étant très peu soluble dans le mélange eau-alcool, pour 80 g. d'acide à traiter nous avons utilisé 250 cc. d'eau et 750 cc. d'alcool à 90°.

25 g. d'orthocrésol ont donné 35 g. d'acide.
50 g. — 80 g. d'acide.

Les rendements sont de l'ordre de 75 %.

Propriétés physiques [3].

Son point de fusion se situe aux environs de 151-152°. Ce sont de petites aiguilles brillantes, peu solubles dans l'eau froide, solubles dans les solvants organiques : éther, benzène, xylène.

Propriétés chimiques [4].

1° *Donne des sels :* Ces sels se préparent en général par action directe de l'acide sur un sel du métal choisi.

Le sel de Ba. — $Ba\,(C_9H_9O_3)_2$, 4 H_2O se prépare

à chaud, en traitant l'acide par de la baryte; l'excès de baryte est éliminé par un courant d'anhydride carbonique et précipite sous forme de CO_3Ba. L'orthocrésoxyacétate de Ba cristallise en lamelles blanches.

Le sel de Pb. — $Pb\ (C_9H_9O_3)_2\ H_2O$ se prépare par double décomposition entre le sel de Ba et le CO_3Pb en présence de SO_4H_2. (SO_4H_2 précipite l'excès de Pb.) Ce sel se présente sous forme de prismes blancs.

Le sel de K. — $C_9H_9O_3K$ est anhydre; il se prépare directement par action du CO_3K_2 sur l'acide orthocrésoxyacétique. Ce sont des aiguilles très soubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le sel de Na. — $C_9H_9O_3Na$ est très soluble dans l'eau et ne cristallise que très difficilement.

Le sel de NH₄. — $C_9H_9O_3NH_4$, $\frac{1}{2}\ H_2O$ est constitué par des prismes solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le sel de Li. — $C_9H_9O_3Li\ 2\ \frac{1}{2}\ H_2O$ se prépare par action directe du CO_3Li_2 sur l'acide; il cristallise en aiguilles.

Le sel de Sr. — $(C_9H_9O_3)_2Sr\ 4\ H_2O$ est formé de lamelles blanches, seulement solubles dans l'eau bouillante.

Le sel de Ca. — $(C_9H_9O_3)_2\ Ca,\ 3\ H_2O$ cristallise en aiguilles solubles dans l'eau bouillante.

Le sel de Zn. — $(C_9H_9O_3)_2\ Zn,\ 3\ H_2O$. Ce sont des aiguilles très fines, soyeuses, s'effleurissant très facilement.

Le sel de Mg. — $(C_9H_9O_3)_2\ Mg,\ 6\ H_2O$ cristallise en paillettes groupées en amas, très solubles dans l'eau.

Le sel de Cd. — $(C_9H_9O_3)_2$ Cd, 2 H_2O est constitué par de larges lamelles incolores.

Le sel de Cu. — $(C_9H_9O_3)_2$ Cu, 5 H_2O, cristallise en aiguilles bleues, solubles dans l'eau chaude.

Le sel d'Ag est anhydre $C_9H_9O_3Ag$ se prépare par double décomposition entre le sel d'NH_4 et le NO_3Ag. C'est une poudre blanche amorphe s'altérant à la lumière.

2° *L'ester méthylique* est obtenu par action directe de l'acide sur l'alcool méthylique dans un appareil à reflux.

$$C_6H_4 \begin{cases} OCH_3\ CO\ OCH_3 \\ CH_3 \end{cases}$$

3° *L'Amide* $C_6H_4 \begin{cases} OCH_3\ CO\ NH_2 \\ CH_3 \end{cases}$

se prépare par action de l'NH_4OH concentrée sur l'acide, ou par élimination d'une molécule d'eau à partir du sel d'NH_4.

4° *L'Anilide* $C_6H_4 \begin{cases} OCH_3\ CO\ NH\ (C_6H_5) \\ CH_3 \end{cases}$

se prépare par condensation avec l'aniline.

Préparation de la solution de sels de Na.

Nous neutralisons une quantité connue d'acide par une quantité exactement calculée de lessive de soude diluée ou par une solution de CO_3HNa jusqu'à pH = 7,5.

Purification de cette solution.

Le noir animal n'ayant donné que des résultats insuffisants, nous avons essayé une défécation au Cl_2Ca.

A 200 cc. d'une solution à 12 % d'orthocrésoxyacétate de Na, nous ajoutons goutte à goutte sans cesser d'agiter 2 cc. d'une solution à 50 % de Cl_2Ca et 2 cc. d'eau. Il se forme immédiatement un précipité blanc abondant de sel de Ca soluble à 90°. Lorsque l'orthocrésoxyacétate de Ca est complètement dissous, nous remarquons sur les parois du ballon une poussière jaune. Après filtration, la solution est presque incolore. Pour éliminer les ions Ca, nous repassons à l'état d'acide

Dosage.

Il consiste à libérer l'acide de son sel par un acide minéral fort. Pour cela nous versons goutte à goutte de l'acide sulfurique N/10 dans un erlenmeyer contenant :

1 cc. de solution à doser,
10 cc. d'eau distillée,
II gouttes d'hélianthine,
50 cc. d'éther,

jusqu'à virage au rouge orangé de l'hélianthine.

L'éther a pour but de dissoudre l'acide orthocrésoxyacétique insoluble dans l'eau. Soit n le nombre de cc. versés d'acide sulfurique, la quantité en grammes % de sel de Na est donnée par la formule :

$$0{,}188 \times n \times 10$$

188 étant le PM de l'orthocrésoxyacétate de sodium.

ACIDE O.MÉTACRÉSOLGLYCOLIQUE

(Acide métacrésoxyacétique.)

$$C_6H_4 \begin{cases} OH & 1 \\ CH_3 & 3 \end{cases} + CH_2Cl\ COOH + 2Na\ OH$$

$$\rightarrow C_6H_4 \begin{cases} OCH_2\ COONa \\ CH_3 \end{cases} + ClNa + 2H_2O$$

Nous avons d'abord purifié le métacrésol fourni par le laboratoire. L'entraînement à la vapeur d'eau s'est révélé sans intérêt. Seules deux distillations directes l'ont presque complètement décoloré.

Préparation [1, 2].

Métacrésol.	93 g.
Acide monochloracétique.	80 g.
Lessive de soude 12 N.	240 cc.

Suivant la technique habituelle, nous fondons ensemble métacrésol et acide, puis nous ajoutons la lessive de soude. La réaction qui se produit alors est très fortement exothermique. Le métacrésoxyacétate de Na se prend en masse.

L'acide ne cristallisant que très difficilement, nous avons remarqué qu'il était plus avantageux de conserver le sel de Na puisque c'est avec une solution de ce sel que nous devons faire les essais de toxicité.

Le métacrésoxyacétate forme une masse compacte

qu'il est impossible d'essorer directement, le milieu étant trop alcalin. Nous dissolvons ce produit brut dans 200 cc. d'eau bouillante. Il cristallise par refroidissement. Après essorage nous recommençons avec 250 cc. d'eau.

93 g. de métacrésol ont donné 100 g. de métacrésoxyacétate de Na. Le rendement est donc de l'ordre de 60 %.

Nous avons préparé à titre d'essai, une petite quantité d'acide par précipitation par ClH à partir du sel de Na. Recristallisé dans l'alcool, l'acide métacrésoxyacétique a l'aspect de l'acide benzoïque.

Propriétés physiques [3]

Son point de fusion est de 102°. Il est très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool, le benzène, le xylène.

Propriétés chimique [3].

I. Il donne des sels très nombreux par action d'un sel du métal choisi sur l'acide.

Le sel de K est anhydre; il cristallise très difficilement.

Le sel de Na possède 2 H_2O de cristallisation. Ce sont des lamelles blanches assez solubles dans l'eau à 40 % environ.

Le sel de NH_4 est anhydre et très facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool; il en est de même pour le *sel de Li* mais celui-ci possède 1 H_2O.

Le sel de Ba est constitué par des aiguilles très fines et possède 6 H_2O de cristallisation.

Le sel de Sr cristallise avec 4 H_2O en paillettes blanches brillantes plus solubles à chaud qu'à froid.

Le sel de Ca possède 3 H_2O de cristallisation. Il se présente en paillettes groupées en étoiles

Le sel de Mg possède 4 H_2O. Il forme des prismes en houppes étoilées.

Les sels de Zn et de Cd cristallisent avec 2 H_2O et apparaissent, l'un sous la forme de flocons, l'autre de prismes incolores.

Le sel de Pb est anhydre. Celui-ci se prépare par double décomposition à partir du sel de Na et de l'acétate de Pb. Il se forme un précipité blanc, amorphe peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau.

Le sel de Cu est hydraté à 5 H_2O. Il se présente sous forme de lames bleues brillantes. Anhydre, il devient blanc.

Le sel d'Ag anhydre est une poudre blanche très finement cristallisée, insoluble dans l'eau, s'altérant facilement à la lumière.

Le sel de Mn cristallise avec 2 H_2O et a l'aspect du mica.

Le Co donne un sel en aiguilles très légères de couleur rose; il cristallise avec 4 H_2O.

Le sel de Ni a aussi 4 H_2O. Il cristallise en aiguilles de couleur verte.

II. *L'ester méthylique* est obtenu par action de l'alcool méthylique sur l'acide

$$C_6H_4 \begin{cases} OCH_2\ COOCH_3 \\ CH_3 \end{cases}$$

III. *L'amide* se prépare par action de l'NH_4OH concentrée sur l'acide.

$$C_6H_4 \begin{cases} OCH_2\ CONH_2 \\ CH_3 \end{cases}$$

IV. *L'anilide* se prépare par condensation avec l'aniline $C_6H_5O_2NH$ (C_6H_5).

Préparation de la solution de métacrésoxyacétate de Na pour essais de toxicité et dosage.

Nous dissolvons le sel de sodium dans de l'eau distillée et nous traitons cette solution par les charbons actifs jusqu'à décoloration complète.

Nous préparons cette solution à 20 % et nous la ramenons à 12,5 %.

Pour le dosage, suivant la technique habituelle, nous déplaçons l'acide de sa solution saline par un acide minéral fort.

Nous versons goutte à goutte jusqu'à virage au rouge orangé de l'hélianthine SO_4H_2 N/10 dans un erlenmeyer contenant :

1 cc. de solution à doser,
10 cc. d'eau distillée,
II gouttes d'hélianthine,
50 cc. d'éther.

L'éther dissout le précipité blanc d'acide métacrésoxyacétique, insoluble dans l'eau. La formule :

$$0{,}188 \times n \times 10$$

nous donnera la quantité % exprimée en grammes de métacrésoxyacétate de Na, n étant le nombre de cc. d'acide sulfurique versés et 188 le poids moléculaire du sel.

ACIDE O.PARACRÉSOLGLYCOLIQUE

(Acide paracrésoxyacétique.)

Préparation du paracrésol au laboratoire.

$$C_6H_4 \begin{cases} OH & 1 \\ CH_3 & 4 \end{cases}$$

Le rendement, dans cette préparation, est de l'ordre de 50 % mais la purification est très longue.

Nous avons appliqué la méthode générale de préparation des phénols par décomposition des combinaisons diazoïques.

$$Ar\,N = N - SO_4H + H.OH \rightarrow Ar\,OH + N_2 + SO_4H_2$$

L'amine nucléaire dont nous partons est dans ce cas la paratoluidine

$$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 & 1 \\ NH_2 & 4 \end{cases}$$

La paratoluidine est mise en solution dans SO_4H_2 dilué en léger excès. Après glaçage, nous ajoutons goutte à goutte une solution de NO_2Na en quantité théorique sans cesser d'agiter.

$$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ NH_2,\ SO_4H_2 \end{cases} + NO_2H \rightarrow C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ N = N - SO_4H \end{cases} + 2\,H_2O$$

Paratoluidine	15 g.
Acide sulfurique du commerce	7 cc.
Nitrite de sodium	9 g.

Après une heure de contact, le mélange est porté à l'ébullition puis distillé. La vapeur d'eau dissocie le diazo et entraîne le paracrésol.

$$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ N = N - SO_4H \end{cases} + H.OH \rightarrow C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ OH \end{cases} + N_2 + SO_4H_2$$

Après deux distillations successives, le paracrésol est à peu près propre.

100 g. de paratoluidine ont donné finalement 72 g. de paracrésol.

Préparation de l'acide paracrésolglycolique [2].

Nous avons fait trois préparations :

Paracrésol	50 g.
Acide monochloracétique	50 g.
Lessive de soude 12 N	100 cc.

Suivant la technique habituelle, nous fondons ensemble paracrésol et acide monochloracétique. A l'addition de soude, la température s'élève brusquement. Le mélange se prend en masse. C'est le paracrésoxyacétate de Na, impossible à essorer tel quel, le milieu étant trop fortement alcalin. Nous ajoutons 300 cc. d'eau bouillante. Le produit se dissout et cristallise par refroidissement. Les cristaux essorés sont recristallisés une fois dans 150 cc. d'eau, puis dans 100 cc.. Nous obtenons ainsi un sel apte aux essais de toxicité.

150 g. de paracrésol ont donné 185 g. de sel; le rendement est de l'ordre de 60 %.

Nous avons essayé d'utiliser de la soude un peu moins concentrée pour que la réaction soit moins bru-

tale et le produit obtenu plus homogène, mais le rendement diminue dès que la soude employée est au-dessous de 8 N.

Les premières eaux-mères contiennent :

du paracrésoxyacétate de sodium en petite quantité,
du monochloracétate de sodium,
du chlorure de sodium,
du paracrésolate de sodium.

Au moyen de ClH et en présence de phénolphtaléine, nous neutralisons exactement cette solution de sels de Na pour libérer le paracrésol qui n'a pas réagi. Après extraction au xylène, il nous suffit de précipiter l'acide de son sel par ClH dilué au tiers et de le recristalliser deux fois dans du benzène.

Propriétés physiques [3].

Il fond à 135-136°. Il se présente en aiguilles très fines, solubles dans l'éther, le xylène, le benzène, très peu solubles dans l'eau.

Propriétés chimiques [3].

I. Il *donne des sels* très nombreux et faciles à préparer par action directe d'un sel du métal choisi, sur l'acide paracrésoxyacétique.

Le sel de K est constitué par des lames blanches, plus solubles à chaud qu'à froid.

Le sel de Na est un mélange de sel à une molécule d'eau et de sel à une demi-molécule d'eau. Assez difficilement soluble dans l'eau froide (8 %), il cristallise sous deux formes différentes : en aiguilles et en prismes, en couvercles de cercueil.

Le sel de NH_4 cristallise en larges plaques incolores, transparentes.

Le sel de Li en paillettes blanches, a 1 H_2O de cristallisation.

Le sel de Ba est amorphe. Il possède 2 H_2O de cristallisation.

Le sel de Sr est anhydre. Il se présente sous la forme d'aiguilles groupées en étoiles. Il en est de même pour le *sel de Ca.*

Le Mg donne un sel à 4 H_2O de cristallisation, cristallisant en prismes incolores groupés en étoiles.

Le sel de Zn est constitué par des aiguilles très fines de même que le *sel de Cd.*

Le sel de Pb se prépare par double décomposition entre le sel d'NH_4 et l'acétate neutre de Pb. Il est amorphe et cristallise avec 1 H_2O.

Le Cu donne un sel, ayant l'aspect de magnifiques aiguilles groupées en étoiles de couleur bleue, plus solubles dans l'eau froide que dans l'eau chaude. Il ne possède que deux molécules d'eau de cristallisation.

Le sel d'Ag est anhydre et s'altère à la lumière.

Le sel de Mn est formé de paillettes blanches, très brillantes plus solubles dans l'eau chaude que dans l'eau froide. Il cristallise avec 2 H_2O.

Le sel de Co cristallise aussi avec 2 H_2O en paillettes blanches groupées en étoiles.

Le sel de Ni cristallise en aiguilles de couleur verte.

II. Par action directe de l'alcool méthylique sur l'acide on a pu préparer l'*ester méthylique* [4].

$$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ OCH_2COO\,CH_3 \end{cases}$$

III. *L'amide* se prépare à partir de l'acide par action de l'NH_4OH concentrée [4]

$$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ OCH_2\,.\,CO\,NH_2 \end{cases}$$

IV. *L'anilide* $C_9H_9O_2NH$ (C_6H_5) se prépare par condensation avec l'aniline [4].

Préparation d'une solution de paracrésoxyacétate de sodium pour essais toxicologiques.

Nous faisons une solution la plus concentrée possible de sel de Na c'est-à-dire à 8 %. Nous la traitons par les charbons actifs jusqu'à décoloration complète.

Dosage.

Suivant la technique habituelle, nous libèrons l'acide de sa solution saline par un acide minéral fort.

Dans un erlenmeyer contenant :

1 cc. de solution à doser,
10 cc. d'eau distillée,
II gouttes d'hélianthine,
50 cc. d'éther.

nous versons goutte à goutte SO_4H_2 N/10. Un précipité blanc apparaît, qui se dissout après agitation, dans l'éther. Le dosage est terminé lorsque l'hélianthine a viré au rouge orangé.

0,188 × n × 10 donne la quantité en g. de paracrésoxyacétate de Na %,
n étant le nombre d'acide sulfurique versés et 188 le PM du sel.

ACIDE
MÉTHYL$_1$ ISOPROPYL$_4$ PHÉNYLGLYCOLIQUE$_2$

(Acide carvacroxyacétique.)

Déthymolation du carvacrol brut [1, 3].

Les différences d'aptitude réactionnelles entre l'oxhydrile phénolique du thymol et celui du carvacrol, expliquées par la théorie de l'empêchement stérique, nous ont permis de penser que les coefficients de partage soude aqueuse-éther, correspondant à ces deux phénols devaient être différents : la liaison Ar ONa devant être plus lâche pour le thymol, où elle est encombrée par l'isopropyle, que pour le carvacrol. L'expérience vérifie notre hypothèse : l'éther permet d'extraire plus facilement le thymol que le carvacrol à partir d'une solution sodique des deux phénols mélangés.

Nous traiterons donc nos 300 g. de carvacrol brut par 600 cc. de soude (4 N) puis par 500 cc. d'éther. Une mince couche éthérée se sépare n'entraînant que du thymol. Après distillation de l'éther, et glaçage du résidu notre thymol cristallise.

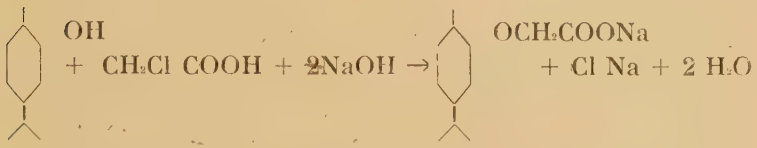
Nous faisons ainsi six extractions.

Le sixième résidu ne cristallise pas; il contient seulement du carvacrol.

Il nous suffit de purifier le carvacrol obtenu par entraînement à la vapeur d'eau.

A partir de 300 g. de carvacrol brut nous avons obtenu 110 g. de carvacrol pur.

Préparation [2].



Une première préparation portera sur 40 g. de carvacrol.

Carvacrol	40 g.
Acide monochloracétique	35 g.
Lessive de soude 10 N	65 cc.

Nous condensons en milieu très fortement alcalin carvacrol et acide monochloracétique; pour cela nous fondons ensemble le carvacrol et l'acide, puis nous ajoutons la lessive de soude. La réaction est très fortement exothermique. Par un courant d'eau, la température est ramenée aux environs de 56-60°, température à laquelle nous maintenons le mélange pendant deux heures, en vérifiant souvent l'alcalinité du milieu. Deux couches apparaissent que nous prenons soin d'émulsionner de temps en temps.

Après une heure de chauffage à 70-75° et addition de 10 g. de CH_2 Cl COOH, nous étendons le mélange à un demi-litre. Par neutralisation au moyen de ClH pur, en présence de phénolphtaléine, nous libérons le carvacrol qui n'a pas réagi. Une extraction au benzène nous permettra de le récupérer.

La solution aqueuse ainsi obtenue contient :
Du carvacroxyacétate de sodium,
Du chlorure de sodium, du monochloracétate de sodium.

Il suffit maintenant de libérer l'acide de sa solution saline par précipitation au moyen de ClH dilué au tiers. Un précipité blanc, abondant, apparaît, insoluble dans l'eau. Nous obtenons ainsi 38 g. d'acide brut.

Purification.

I. Une première recristallisation du produit brut dans le xylène nous donne 30 g. d'un produit blanc jaunâtre, puis trois recristallisations dans l'alcool à 90° permettent d'obtenir un acide carvacroxyacétique propre, apte aux essais de toxicité; mais cet acide étant très soluble dans l'alcool le rendement diminue. De 30 g. nous arrivons à 16 g.

Bien entendu, nous récupérons par concentration des eaux-mères, essorage et nouvelles recristallisations, la majeure partie de l'acide resté en solution dans l'alcool, soit 12 g.

En résumé, à partir de 40 g. de carvacrol, nous avons obtenu 28 g. d'acide, ce qui correspond à un rendement de 60 %.

II. Au cours d'une nouvelle préparation (60 g. de carvacrol) nous avons essayé de modifier la technique de purification: nous avons recristallisé le produit brut trois fois dans le xylène, puis une dernière fois dans l'alcool à 70° (essais préalables sur 1 g. dans de l'alcool à 70 — 80 — 90°).

Cette nouvelle méthode a donné directement 16 g. d'acide propre et sec, et 26 g. par récupération à partir des eaux-mères.

Le rendement est identique.

Caractères physiques [3].

Il fond à 149°. Il est constitué par des aiguilles blanches, peu solubles dans l'eau, surtout à froid, très solubles dans l'alcool et dans l'éther.

Propriétés chimiques [3].

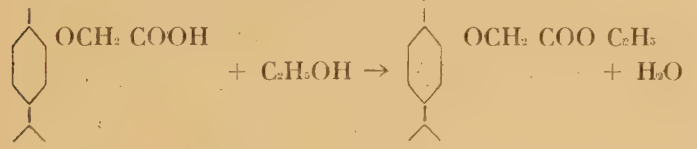
I. *Il donne des sels.* Les sels de Ba, de Pb, d'Ag ont été obtenus cristallisés.

Le sel de Ba $(C_{12}H_{15}O_3)_2$ Ba . 4 H_2O cristallise avec quatre molécules d'eau, qu'il perd à 150°. Il est formé de beaux cristaux blancs, solubles dans l'eau, plus à chaud qu'à froid, un peu solubles dans l'alcool.

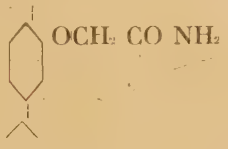
Le sel de Pb $(C_{12}H_{15}O_3)_2$ Pb anhydre est amorphe. Dans l'alcool seulement, il peut cristalliser en prismes microscopiques.

Le sel d'Ag $C_{12}H_{15}O_3$ Ag se prépare par double décomposition entre le sel d'ammonium et le nitrate d'argent. Il se dissout dans l'eau chaude et s'altère à la lumière.

II. Dans un appareil à reflux, une solution alcoolique de l'acide, traitée par ClH gazeux, a permis de préparer l'*ester éthylique* [2] :



III. L'ammoniaque concentrée agissant directement sur l'acide, donne l'*Amide*. Par recristallisation dans l'eau, nous obtenons de très belles aiguilles [2].



Préparation d'une solution de sel de Na pour essais toxicologiques.

Nous neutralisons une quantité connue d'acide, par une quantité de soude exactement calculée, jusqu'à pH = 7,5.

Dosage.

Il consiste à libérer l'acide de sa solution par un acide minéral fort.

Dans un erlenmeyer contenant :

1 cc. de solution à doser,
10 cc. d'eau distillée,
II gouttes d'hélianthine,
50 cc. d'éther.

goutte à goutte nous ajoutons SO_4H_2 N/10. Il se forme un précipité blanc d'acide carvacroxyacétique qui se dissout après agitation dans l'éther. Le dosage est terminé lorsque l'hélianthine a viré au rouge orangé.

$$0{,}230 \times n \times 10 = \text{quantité \% exprimée en gr. de sels de Na}$$

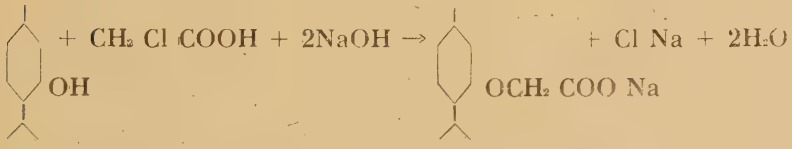
n étant le nombre de cc. d'acide sulfurique versés, 230 le P.M. du sel.

Nous ramenons toutes les solutions à 11 %.

ACIDE
MÉTHYL$_3$ ISOPROPYL$_4$ PHÉNYLGLYCOLIQUE$_3$

(Acide thymoxyacétique.)

Préparation [1, 2].



Première préparation sur 1/5 de molécule.

Thymol.	30 g.
Acide monochloracétique.	20 g.
Lessive de soude 10 N.	50 cc.

Dans un ballon nous faisons fondre ensemble 30 g. de thymol et 20 g. d'acide monochloracétique, auxquels nous ajoutons après refroidissement 50 cc. de lessive de soude 10 N. L'addition de la soude provoque une réaction très fortement exothermique (90-95°). Par un courant d'eau la température est ramenée aux environs de 60°, température à laquelle nous maintenons le mélange pendant deux heures, en prenant soin de vérifier l'alcalinité du milieu. En effet, l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction aurait pu neutraliser la soude, qui doit rester en excès.

Le liquide se sépare en deux couches que nous émulsionnons de temps en temps.

Après une heure de chauffage à 70°-75° et addition en deux fois de 10 g. d'acide monochloracétique, nous obtenons une solution très concentrée de sels de Na :

Thymoxyacétate de Na,
Chlorure de Na,
Monochloracétate de Na,
Thymolate de Na.

Cette solution, étendue à un demi-litre est neutralisée très exactement en présence de phénolphtaléine par ClH dilué au tiers pour libérer le thymol qui n'a pas réagi. Une extraction au benzène, dans une ampoule à décantation l'entraînera.

Il ne nous reste plus qu'à libérer l'acide de sa solution saline en le précipitant par ClH dilué au tiers. L' « acide thymoxyacétique » est insoluble dans l'eau et donne un précipité blanc abondant.

Purification.

Après essorage et trois recristallisations dans le xylène (une vingtaine de cc. chaque fois) suivies d'un lavage au benzène, nous avons obtenu 15 g. de produit sec et propre.

Au cours des autres préparations nous avons pu améliorer les rendements.

Une recristallisation dans le xylène a été remplacée par une recristallisation dans le benzène ou dans l'alcool à 90° (200 g. d'acide dans 400 cc. d'alcool à 90°),

Nous avons obtenu :

A partir de	60 g.	de thymol.....	80 g. d'acide
—	60 g.	—	85 g. d'acide
—	90 g.	—	100 g. d'acide
—	150 g.	—	180 g. d'acide
—	150 g.	—	180 g. d'acide

Le rendement est de l'ordre de 75 %.

Propriétés physiques [3].

L'acide thymoxyacétique fond à 148°. Il est constitué par de longues aiguilles soyeuses, solubles dans l'alcool, l'éther, le benzène, le xylène, très peu solubles dans l'eau.

Propriétés chimiques [3].

I. *Il donne des sels*, mais le sel de Na (celui qui nous intéresse le plus) n'a jamais pu être obtenu cristallisé.

Le sel de K $C_{12}H_{15}O_3K$ se présente sous forme de longues aiguilles solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le sel de Ba $(C_{12}H_{15}O_3)_2$ Ba cristallise avec 2 H_2O. L'acide dissous dans l'alcool est traité au bain-marie par de l'eau de baryte en excès. L'excès de baryte est précipité par l'anhydride carbonique et transformé en CO_3Ba. On filtre. Le filtrat contient le sel de Ba de l'acide thymoxyacétique. Après évaporation, le thymoxyacétate de Ba se présente sous forme de poudre. Il cristallise avec 2 H_2O. Il est soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans l'alcool.

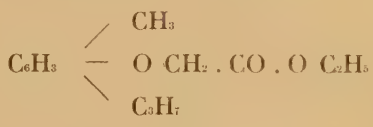
Le sel de Pb $(C_{12}H_{15}O_3)_2$ Pb se prépare par l'intermédiaire du sel d'NH_4 correspondant; il est précipité de sa solution par l'acétate neutre de Pb. Il se forme un précipité caséeux qui s'agglomère peu à peu.

Il se décompose au-dessus de 100° et cristallise anhydre.

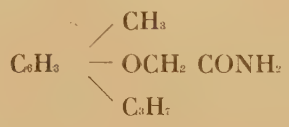
Le sel d'Ag s'obtient par double décomposition entre le sel d'ammonium et le nitrate d'Ag. Il est soluble dans l'eau bouillante et s'altère à la lumière. Chauffé lentement, il se décompose en donnant de l'Ag métallique et de l'acide thymolglycolique. Il cristallise sous forme de prismes microscopiques.

Le sel de Ca se prépare par double décomposition entre le Cl_2Ca et le sel de Na.

II. *L'ester éthylique* se prépare par action de ClH gazeux sur la solution alcoolique de l'acide, dans un appareil à reflux [3].



III. *L'amide* [3].



L'ammoniaque concentrée agissant directement sur l'acide donne l'amide de l'acide thymolglycolique. Elle se présente sous forme de prismes.

Préparation d'une solution de sels de Na pour essais de toxicité.

Nous dissolvons une quantité déterminée d'acide thymoxyacétique dans la quantité correspondante de lessive de soude diluée.

Nous traitons la solution obtenue par les charbons actifs jusqu'à décoloration complète.

Dosage.

Il consiste à libérer l'acide de sa solution saline par un acide minéral fort.

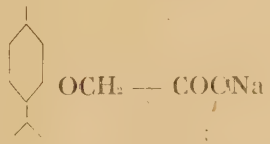
Nous versons goutte à goutte SO_4H_2 N/10 dans un erlenmeyer contenant :

1 cc. de solution à doser,
10 cc. d'eau distillée,
II gouttes d'hélianthine,
50 cc. d'éther.

L'éther dissoudra l'acide thymoxyacétique, précipité par SO_4H_2 et insoluble dans l'eau. Nous considérons le dosage terminé lorsque l'hélianthine a viré au rouge orangé.

Nous remarquons qu'à chaque addition de SO_4H_2, il y a émulsion.

En effet, tout ensemble lipophile auquel s'ajoute une fonction soluble dans l'eau (— COO Na dans ce cas) provoque une émulsion. L'émulsion persiste tant que le milieu reste alcalin.



P. M. = 230

0,230 × n × 10 = quantité % exprimée en g. de thymoxyacétate de Na.

Caractères analytiques.

Consiste à rechercher les impuretés contenues dans la solution de thymoxyacétate de Na.

Nous nous sommes bornés à vérifier l'absence de thymol dans la solution de thymoxyacétate de Na, en utilisant les réactions caractéristiques de ce phénol.

Il brunit légèrement avec le réactif de Lieberman.

Essai négatif avec Cl_3Fe et l'eau de brome.

Bibliographie

de la Première Partie

ACIDE PHÉNOXYACÉTIQUE

1. Beilstein. — *Handbuch der organische Chemie*, 1896, **2**, 664.
2. Sabauejew, Dworkowitsch. — *Liebig's Annalen der Chemie (und Pharmacie)*, 1865, **216**, 284.
3. Pomeranz. — *Monatshefte für Chemie*, 1880, **15**, 743.
4. Fritzche. — *Journal für praktische Chemie*, 1880, **20**, 269, 275.
5. Giacosa. — *Journal für praktische Chemie*, 1895, **19**, 96.
6. Michael. — *Journal für praktische Chemie*, 1895, **35**, 96.

ACIDE ORTHOCRÉSOXYACÉTIQUE

1. Beilstein. — *Handbuch der organische Chemie*, 1896, **2**, 738.
2. Oglialoro et Cannone. — *Gazzetta chimica italiana*, 1888, **18**, 511.

3. Forte. — *Gazzetta chimica italiana*, 1892, **22**, 526.
4. Forte. — *Gazzetta chimica italiana*, 1892, **22**, 543.

ACIDE MÉTACRÉSOXYACÉTIQUE

1. Beilstein. — *Handbuch der organische Chemie*, 1896, **2**, 744.
2. Oglialoro et Forte. — *Gazzetta chimica italiana*, 1890, **20**, 508.
3. Forte. — *Gazzetta chimica italiana*, 1892, **22**, 528.

ACIDE PARACRÉSOXYACÉTIQUE

1. Beilstein. — *Handbuch der organische Chemie*, 1896, **2**, 750.
2. Gabriel. — *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1881, **14**, 923.
3. Napolitano. — *Gazzetta chimica italiana*, 1883, **13**, (1), 74.
4. Forte. — *Gazzetta chimica italiana*, 1892, **22**, 527.
— — — 1892, **22**, 543.

ACIDE CARVACROXYACÉTIQUE

1. Beilstein. — *Handbuch der organische Chemie*, 1896, **2**, 767.
2. Spica. — *Gazzetta chimica italiana*, 1880, **10**, 345.
3. Caujolle et Couturier. — *Société de Pharmacie de Toulouse*. — Séance du 6 avril 1946.
4. Caujolle et Couturier. — *Bulletin de la Société de Biologie*, 1944, **26**, 334.
5. Caujolle et Couturier. — *Bulletin de la Société de Biologie*, 1947, **29**, 302.

ACIDE THYMOXYACÉTIQUE

1. Beilstein. — *Handbuch der organisch' Chemie*, 1896, **2**, 771.
2. Saarbach. — *Journal für praktische Chemie*, 1840, **21**, (2), 159.
3. Spica. — *Gazzetta chimica italiana*, 1880, **10**, 342.
4. Caujolle et Couturier. — *Sòciété de Pharmacie de Toulouse*. — Séance du 6 avril 1946.
5. Caujolle, Franck et Couturier. — *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1944, **26**, 334.
6. Caujolle, Franck et Couturier. — *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1947, **29**, 302.

DEUXIEME PARTIE

Etude Biologique

1. TOXICITÉ ET EFFETS PHARMACODYNAMIQUES SUR LE CHIEN CHLORALOSÉ

Les solutions aqueuses des sels de sodium des divers acides étudiés ont été préparées à une concentration très voisine sinon légèrement supérieure à celle assurant leur isotonicité avec le sang. Elles ont été injectées au chien chloralosé (0,10 gr. de chloralose par kilogramme) par le bout central de la saphène; les injections ont été poursuivies lentement, à une vitesse aussi constante que possible (suivant le sel considéré de 1 à 5 cc. par minute) jusqu'à ce que la mort survienne, contrôlée par l'enregistrement graphique de la respiration et de la pression carotidienne ou fémorale. La vitesse des injections a été déterminée par des essais préliminaires de manière que la mort survienne environ en 50′-80′, quel que soit le sel essayé. Ainsi toutes nos expériences ont été réalisées dans des conditions techniquement comparables.

Les sujets étaient des mâles ou des femelles non gestantes relativement jeunes (sauf indication contraire). Leur poids oscillait généralement de 10 à 14 kilogrammes sans toutefois que nous ayons pu réaliser l'homogénéité désirable.

◆

Les résultats obtenus sont groupés dans les tableaux ci-dessous.

I. PHÉNOXYACÉTATE DE SODIUM

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♂	6,50	2,90	60
♀	12,50	1,70	40
♀	14,50	2,50	85
♂	7,00	3,75	80
♀	11,50	1,95	34
♂	12,00	3,40	75

II. ORTHOCRÉSOXYACÉTATE DE SODIUM

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♂	10,50	3,80	105
♂	8,50	3,70	50
♂	5,00	3,20	77
♀	10,00	3,15	61

III. MÉTACRÉSOXYACÉTATE DE SODIUM

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♂	7,00	1,76	55
♂	10,00	2,30	75
♀	14,00	2,36	75
♀	6,50	1,75	42
♂	7,50	2,08	59

IV. PARACRÉSOXYACÉTATE DE SODIUM

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♀	14,00	1,75	90
♀	13,50	1,69	80
♀	9,50	2,60	100
♂	12,50	2,66	98
♂	6,00	1,60	55

V. CARVACROXYACÉTATE DE SODIUM

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♂	13,00	0,617	118
♂	14,00	0,700	90
♀	8,00	0,840	61
♂	10,00	1,000	93
♂	9,50	0,820	72

VI. THYMOXYACÉTATE DE SODIUM

Nous reproduisons ci-dessous les résultats déjà publiés par CAUJOLLE, COUTURIER et STANISLAS, au cours d'un travail consacré à l'étude des propriétés pharmacodynamiques du thymoxyacétate de sodium; ces résultats ont été obtenus dans des conditions expérimentales identiques à celles qui ont été décrites au cours du présent article.

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♂	19,00	0,549	32
♂	16,00	0,518	65
♂	10,50	0,430	50
♂	10,50	0,559	66
♂	11,00	0,371	41
♀	9,50	0,549	59

***

La nécessité de purifier très attentivement les sels étudiés vient de la toxicité que manifestent les goudrons colorés qui accompagnent ces sels. Cette toxicité tout à fait générale a été mise en évidence très nettement dans le cas particulier du carvacroxyacétate de sodium. A côté d'une série d'expériences faites avec des solutions parfaitement incolores de ce sel, nous avons fait deux autres séries, l'une avec un sel donnant une solution aqueuse de coloration paille (solution A), l'autre avec un sel à solution colorée en brun, analogue à du café clair (solution B). Voici les résultats obtenus :

SOLUTION A

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♀	9,00	0,452	37
♂	11,00	0,540	67
♀	14,00	0,487	61
♂	17,00	0,580	74

SOLUTION B

SUJET	POIDS en kilogr.	POIDS en grammes injecté par kg. d'animal	DURÉE de la perfusion en minutes
♂	9,50	0,185	21
♂	8,00	0,300	45

La dose mortelle (suivant la technique adoptée) passe donc (en gr. par kilogr.) de 0,755 gr. (produit pur) à 0,512 gr. (produit très légèrement goudronneux A) et à 0,242 gr. (produit goudronneux B). Il est vraisemblable qu'une telle toxicité des goudrons doit ressortir de leur nature phénolique.

Le tableau ci-dessous donne les doses mortelles par kilogramme pour le chien chloralosé des sels purs étudiés, ces doses ayant été déterminées par la méthode des perfusions intraveineuses lentes continues :

SEL DE Na DE L'ACIDE	DOSE MORTELLE par kilogr.	DÉRIVÉ DE CONDENSATION DU
Phénoxyacétique.	2,700	Phénol.
Méthyl$_1$phénoxy$_2$acétique.	3,460	Orthocrésol.
Méthyl$_1$phénoxy$_3$acétique.	2,050	Métacrésol.
Méthyl$_1$phénoxy$_4$acétique.	2,060	Paracrésol.
Méthyl$_1$isopropyl$_4$phénoxy$_2$acétique. . .	0,755	Carvacrol.
Méthyl$_1$isopropyl$_4$phénoxy$_3$acétique. . .	0,495	Thymol.

On voit que le blocage de l'oxhydryle phénolique par le radical — CH_2COOH a pour effet de diminuer considérablement la toxicité des molécules qui le comportent; en particulier, l'orthocrésoxyacétate de sodium peut être considéré comme pratiquement dépourvu de toxicité. Le carvacroxyacétate de sodium est 2,4 fois moins toxique que le carvacrol (CAUJOLLE et FRANCK) et le thymoxyacétate 3,3 fois moins toxique que le thymol (CAUJOLLE et FRANCK).

◆

Le phénoxyacétate, le carvacroxyacétate, l'ortho, le méta et la paracrésoxyacétate de sodium, comme le thymoxyacétate déjà étudié, sont essentiellement des dépresseurs cardio-vasculaires.

La perfusion intraveineuse, à débit constant, de l'un quelconque de ces corps, pratiquée chez un chien chloralosé et selon une technique exposée ailleurs dé-

termine toujours un abaissement continu de la pression artérielle, l'élément variable de cette pression augmentant progressivement jusqu'à produire sur les tracés, de très fortes oscillations véritablement caractéristiques d'une assez longue période, préterminale, de l'intoxication; celles que produisent le paracrésoxyacétate peuvent atteindre une ampleur extraordinaire (120 mm. de Hg; la minima est alors réduite aux environs de 10 mm.). Ces oscillations peuvent devenir à la fin inégales et irrégulières, et le cœur défaille en général assez brusquement, parfois après une courte réaction où la pression se relève.

Parallèlement à la chute de tension on observe le ralentissement du rythme cardiaque, parfois considérable (il s'est abaissé progressivement de 124 à 45, chez un chien perfusé au métacrésoxyacétate, de 200 à 30 chez une chienne perfusée au paracrésoxyacétate), les chiffres les plus bas correspondant aux oscillations précédant la défaillance cardiaque. Sur nos tracés le ralentissement en question ne s'accompagne que rarement d'une exagération du réflexe oculo-cardiaque lequel, recherché systématiquement en cours d'expérience, apparaît généralement peu modifié, parfois diminué ou même inversé. Cependant le thymoxyacétate, nettement vagotonique (ainsi que nous l'avons déjà signalé) entraîne régulièrement un renforcement notable de ce réflexe.

L'effet hypertenseur provoqué par l'occlusion temporaire des carotides primitives s'est montré affaibli, parfois même aboli au cours des perfusions, ce qui semble traduire une diminution marquée du tonus émané des centres sympathiques.

De même, la comparaison de tracés kymographiques synchrones de la carotide et du bout périphérique d'une artère fémorale préparée selon les indications de

Nolf nous a révélé, chez quelques-uns de nos animaux d'expérience, que la dépression provoquée par ces phénols substitués affectait en général davantage la circulation périphérique, le rapport de la pression fémorale récurrente à la pression carotidienne moyenne s'abaissant au fur et à mesure que progresse l'intoxication. Avec le carvacroxyacétate, par exemple, ce rapport, de 0,7 au début de l'expérience dans un cas, est tombé à 0,2 à la période des grandes oscillations de pression, traduisant ainsi une forte vasodilatation périphérique. Mais c'est encore ici le paracrésoxyacétate qui affecte le plus la pression périphérique; il peut la réduire à un ou deux millimètres de Hg. La paralysie vaso-motrice est dès lors à peu près totale et le cœur, qui ne paraît guère affecté dans ses fibres, s'épuise néanmoins à lutter contre cette inertie.

Le phénoxyacétate, le carvacroxyacétate, l'ortho et le métacrésoxyacétate de sodium affectent également la respiration, mais non pas avec la constance d'action que nous venons de rapporter. D'une manière générale cependant, ils abaissent l'amplitude des mouvements respiratoires, sinon au début du moins dans une seconde phase de l'intoxication. Le rythme, d'abord accru, se ralentit vers la fin. Sur certains tracés on observe également vers la fin une ébauche de rythme périodique. Il n'a jamais été observé d'apnée passagère au cours des perfusions. L'arrêt respiratoire est généralement terminal, mais il peut précéder de peu ou suivre de près l'arrêt du cœur; toutefois dans l'intoxication par le métacrésoxyacétate, l'arrêt respiratoire précède toujours l'arrêt du cœur d'un temps variable pouvant atteindre 3 et même 4 minutes.

Il semble donc, autant qu'on puisse en juger sur de simples tracés de pression, que les phénols substitués qui font l'objet de cette étude déterminent la dépres-

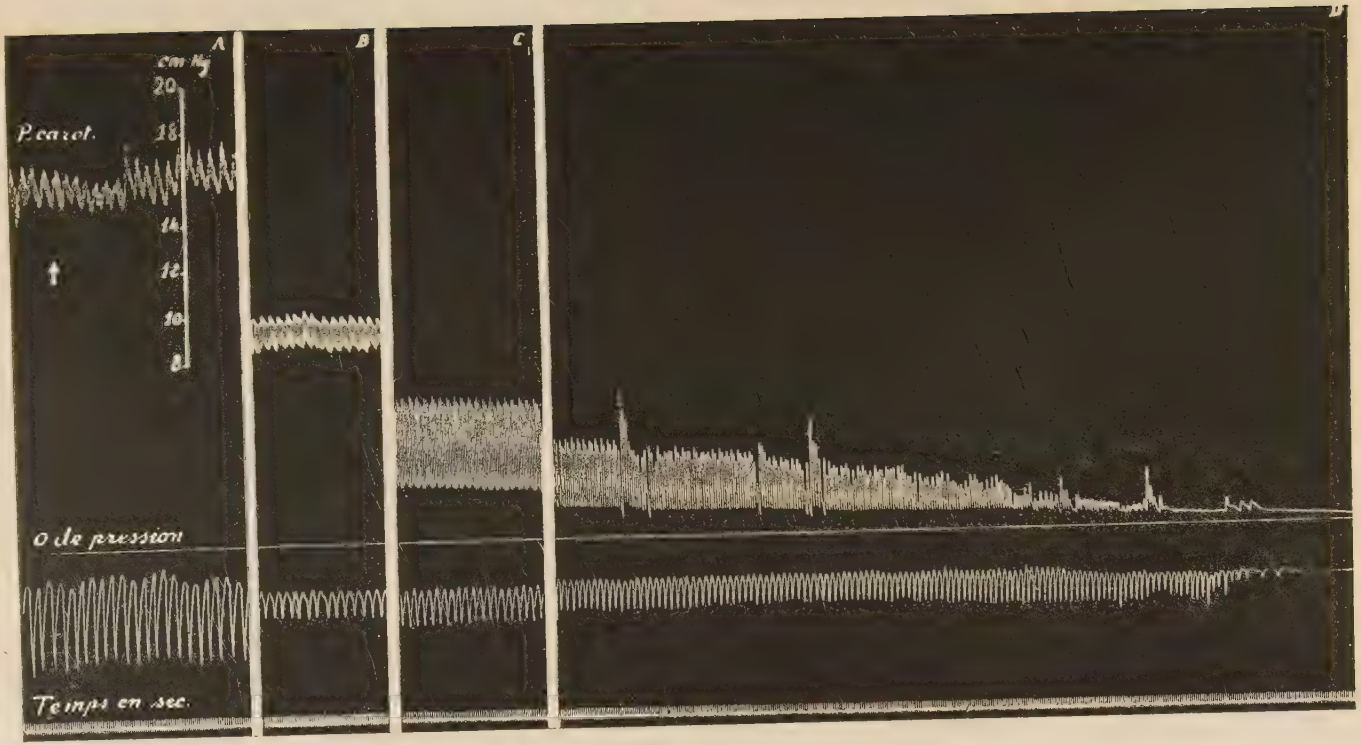


FIG. 1. — Chien de 7 kg., chloralosé. Effets tensionnels et respiratoires de la perfusion lente d'une solution de *phénoxyacétate* de sodium à 12 %. Abaissement progressif de la pression (carotidienne), augmentation considérable de l'élément variable de cette pression. La respiration est affaiblie et accélérée. Entre A et B, 38 min.; entre B et C, 5 min.; entre C et D, 25 minutes.

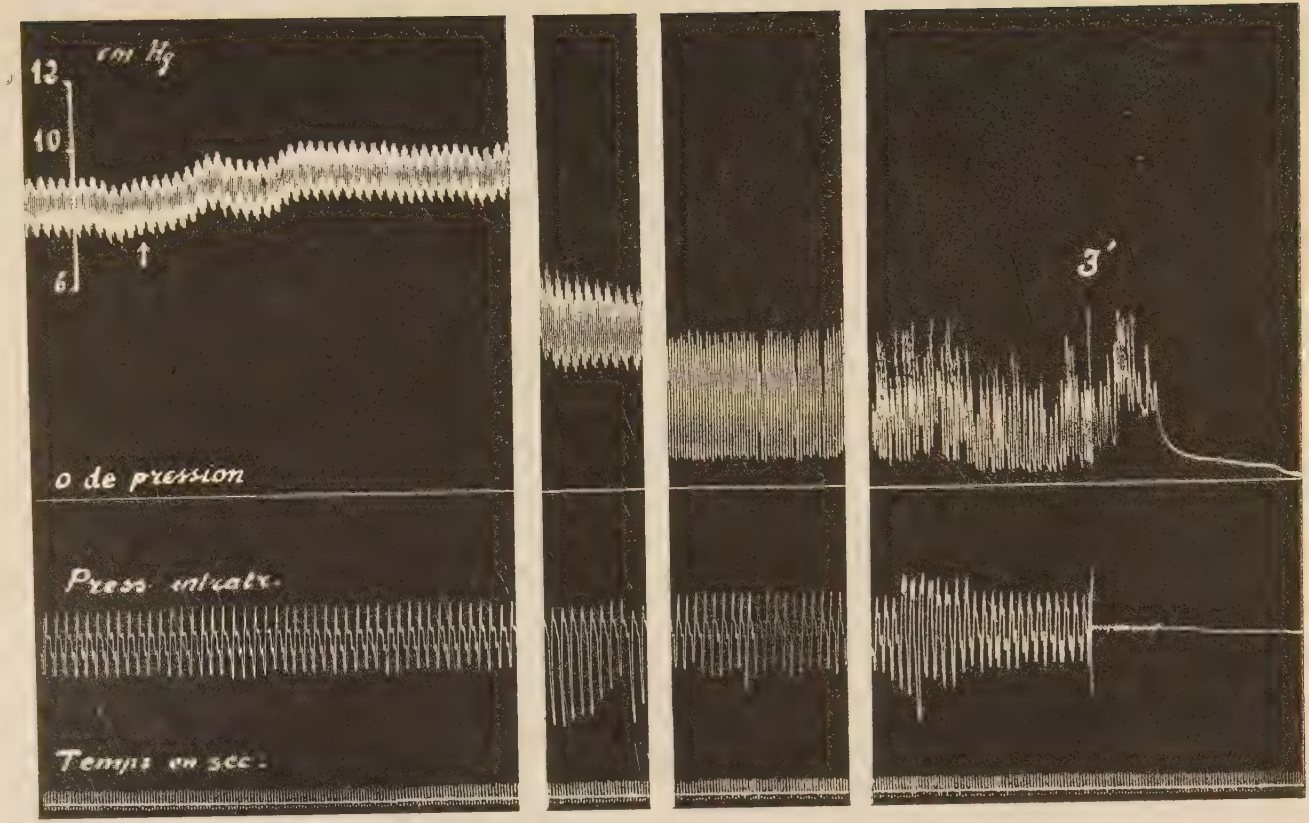


FIG. 2. -- Chien de 10 kg. 500, chloralosé. Effets de la perfusion d'une solution d'*orthocrésoxyacétate* de sodium. Chute progressive de la pression artérielle (carotidienne); augmentation de la différentielle et ralentissement du rythme. L'arrêt de la respiration précède la défaillance cardiaque. Entre A et B, 37 min.; entre B et C, 42 min.; entre C et D, 18 minutes.

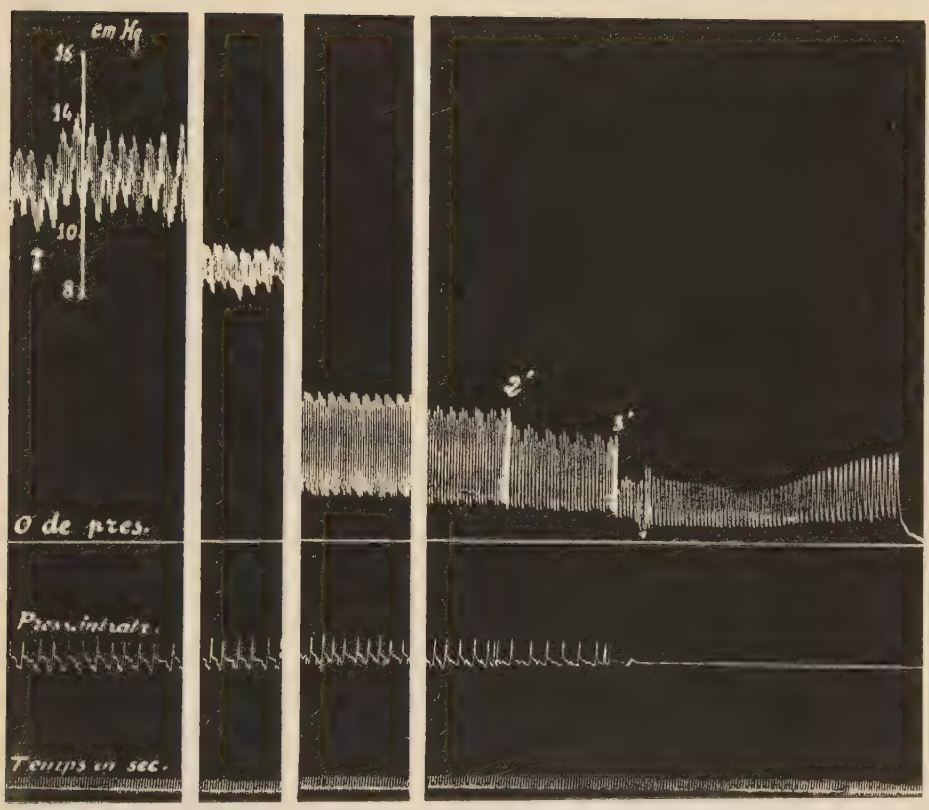


FIG. 3. — Chien de 7 kg. 500, chloralosé. Action du *méta-crosoxyacétate* de sodium, perfusé lentement. Chute continue de la pression artérielle, ralentissement progressif du cœur. L'arrêt respiratoire précède de deux minutes l'arrêt cardiaque. Entre A et B, 10 min.; entre B et C, 18 min.; entre C et D, 15 minutes.

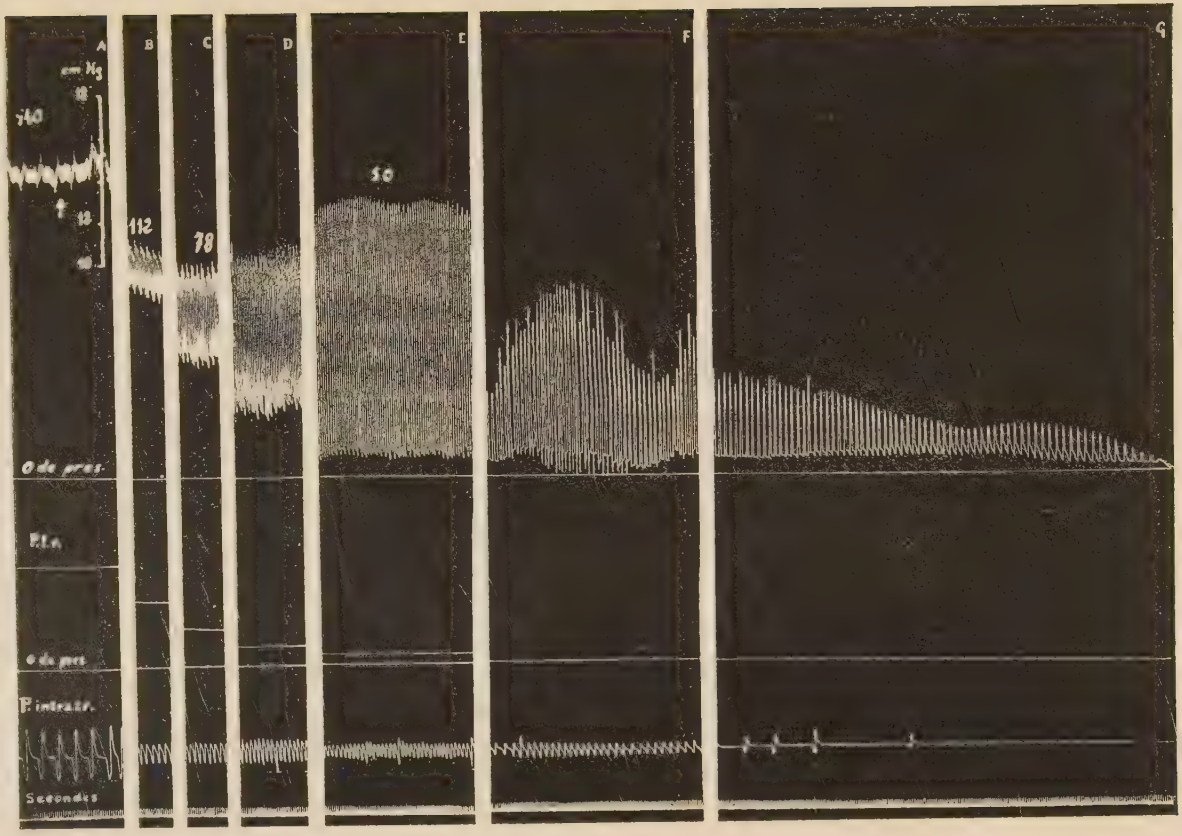


FIG. 4. — Chienne de 13 kg. 500, chloralosée. Action du *paracrésoxyacétate* de sodium. La dépression circulatoire s'accompagne de très fortes oscillations et d'un ralentissement considérable du rythme. En F, la pression fémorale récurrente est quasi nulle (paralysie vasomotrice). La respiration est ici particulièrement affectée.
Intervalles : A - B, 14 min.; B - C, 8 min.; C - D, 19 min.; D - E, 13 min.; E - F, 11 min.; F - G, 4 minutes.

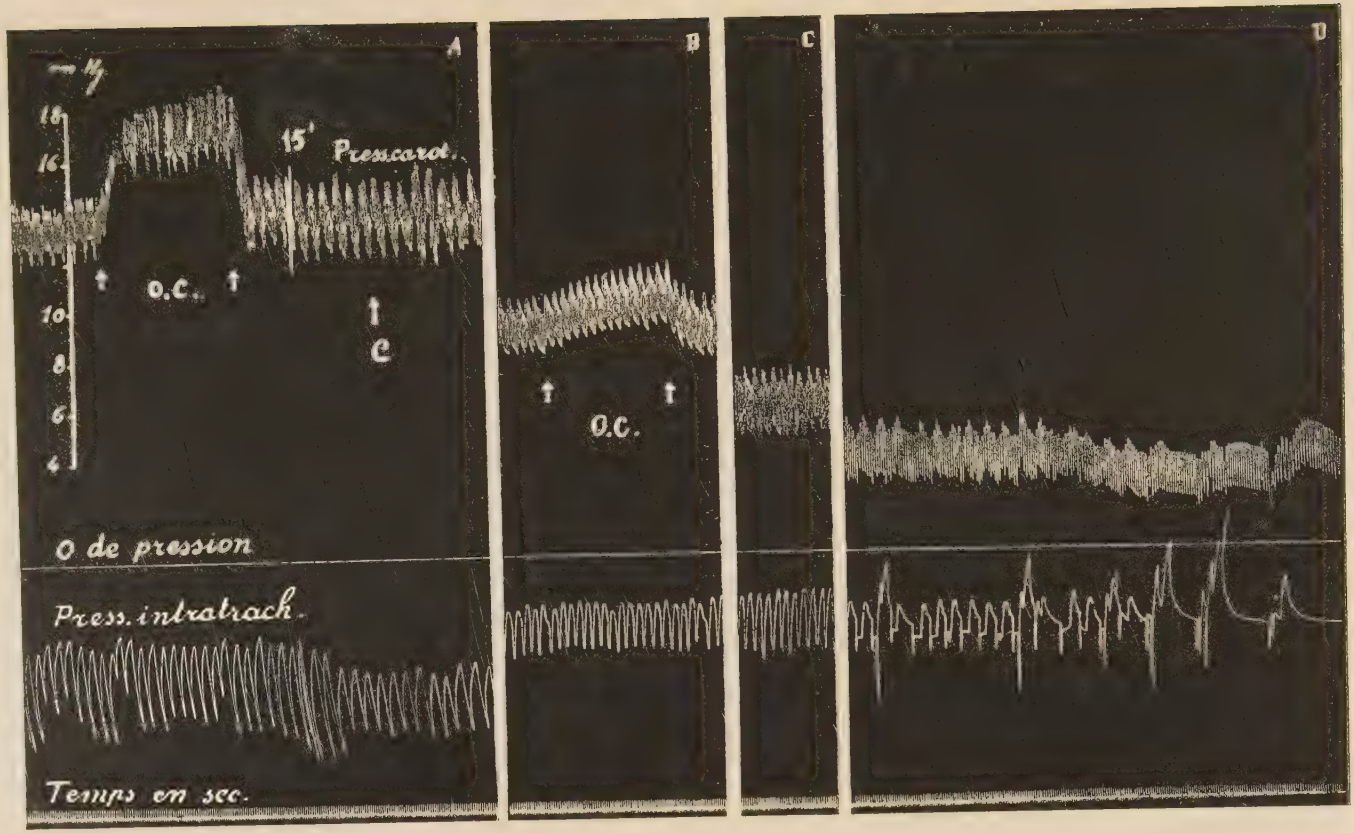


FIG. 5. — Chien de 10 kg. 500, chloralosé. Effets de la perfusion d'une solution de *carvacroxyacétate* de sodium. Abaissement progressif de la pression (carotidien e). En B, diminution marquée de l'effet hypertenseur provoqué par l'occlusion des carotides primitives. Respir tion affaiblie et accélérée, ralentie et irrégulière à la fin. Entre A et B, 35 min.; entre B et C, 28 min.; entre C et D, 20 minutes.

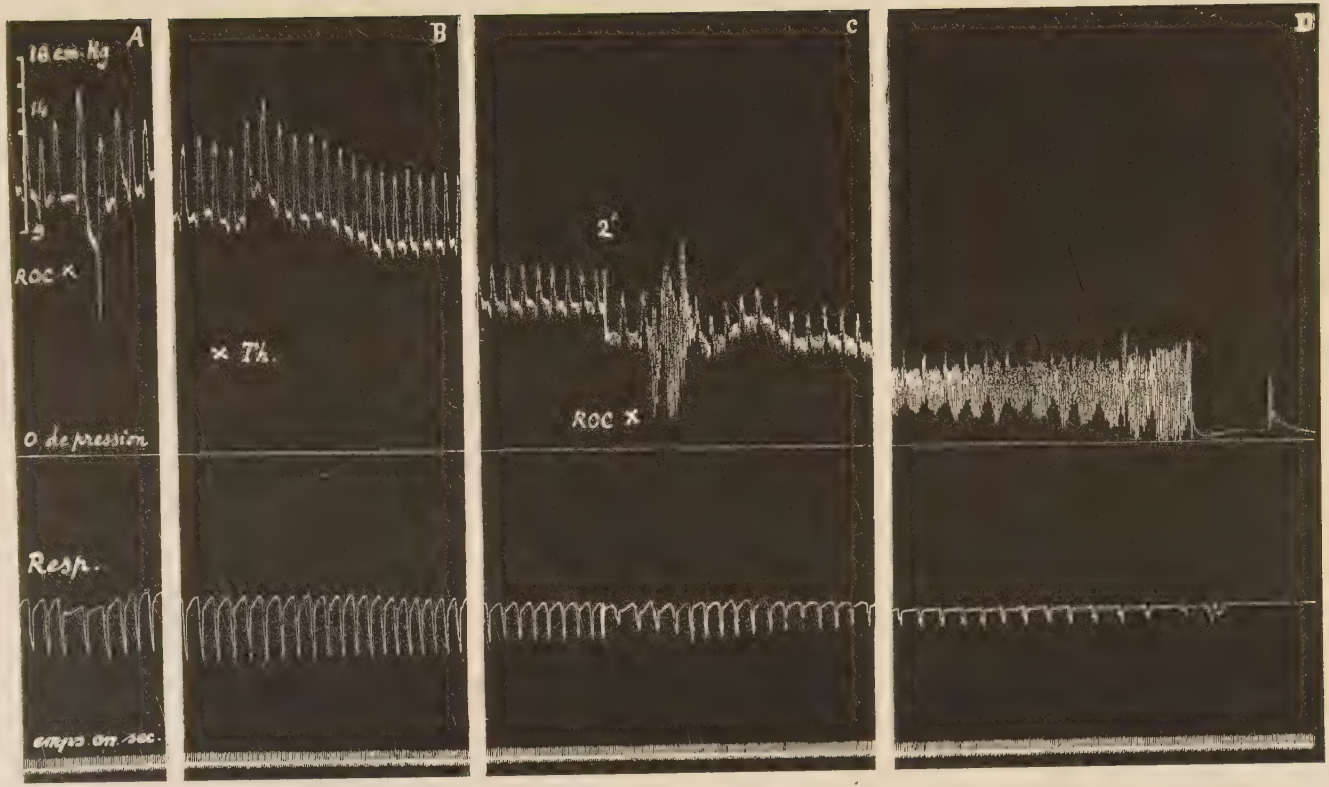


FIG. 6. — Chien de 19 kg., chloralosé. En B, début de la perfusion lente de *thymoxyacétate* de sodium. Chute progressive de la pression (carotidienne); grandes oscillations terminales; affaiblissement parallèle de la respiration. Le réflexe oculo-cardiaque, en C, est fortement accru. Entre A et B, 2 min.; entre B et C, 6 min.; entre C et D, 4 min. 30 sec.

sion circulatoire en affectant surtout les fibres vasculaires, probablement par l'intermédiaire du système vaso-moteur.

Nous nous proposons d'ailleurs de préciser ultérieurement leur mode d'action, en recherchant d'abord leur action propre sur le myocarde.

CONCLUSION

Le blocage de l'oxhydryle fonctionnel par le radical $CH_2.COOH$ diminue considérablement la toxicité des phénols. Les dérivés aryloxyacétiques obtenus donnent des sels de sodium très facilement solubles dans l'eau qui, par perfusion intraveineuse lente chez le chien chloralosé, se comportent comme des dépresseurs circulatoires, en affectant surtout les fibres vasculaires, probablement par l'intermédiaire du système vaso-moteur.

---

2. POUVOIR ANTISEPTIQUE

Les phénols et leurs homologues supérieurs offrent un grand intérêt pratique comme désinfectants et antiseptiques. Il nous a paru intéressant de rechercher dans quelle mesure le blocage de l'oxhydrile phénolique par le radical monovalent — CH_2CO_2H interférait sur le pouvoir antibactérien des substances étudiées. On sait que le thymol et le carvacrol conservent un pouvoir antibactérien notable après blocage de l'oxhydrile phénolique par des radicaux aliphatiques ou arylaliphatiques (Andrieu, Caujolle et Franck) ; l'intervention du radical — CH_2CO_2H revient à substituer un atome d'hydrogène du radical méthoxy par un carboxyle. Ainsi l'étude systématique de l'activité antimicrobienne des acides aryloxyacétiques est, en définitive, celle de dérivés carboxylés des éthers-oxydes d'aryle.

Les substances étudiées ont été utilisées à l'état de sels de sodium. Nous avons examiné leur pouvoir antibactérien absolu et leur pouvoir antibactérien relatif, par rapport à celui du phénol pris comme substance de référence.

Les germes les plus divers ont été éprouvés sous le double point de vue de l'action bactériostatique et de l'action bactéricide des aryloxyacétates de sodium. Les milieux de cultures étaient faits de bouillon peptoné, les repiquages ont été réalisés sur bouillon et gélose peptonés. Un ensemble particulièrement développé a pu être atteint, grâce à M. le Docteur Blanc, vis-à-vis de *Salmonella Scottmuelleri*; c'est à l'influence sur ce germe que nous allons réserver les résultats que nous rapportons ci-après. Ce *Salmonella Scottmuelleri*, ou

paratyphique B, a été pris à une souche vivace, dont la culture est facile au laboratoire.

Nous avons, sur la souche de *Salmonella Scottmuelleri* utilisée, éprouvé l'action antigénétique (ou bactériostatique) et l'action antibiotique (ou bactéricide) du phénol, produit de référence. Puis, dans des conditions comparables, nous avons étudié successivement les divers sels dont nous avions entrepris la préparation précédemment décrite.

Action antiseptique du phénol.

I. *Action antigénétique.*

10 cc. de bouillon peptoné, additionnés de 0,5 cc. à 8 cc. de solution aqueuse de phénol pur à 1/20e, soit aux dilutions de 1/400e à 1/25e, sont ensemencés avec une goutte (1/40e de cc.) de culture de vingt-quatre de *Salmonella Scottmuelleri*. Après dix-huit heures de séjour à l'étuve à 37°, les cultures examinées montrent la stérilité des tubes à partir de la dilution 1/200e.

II. *Action antibiotique.*

Un certain nombre de tubes de bouillon peptoné, ensemencés avec *Salmonella Scottmuelleri* sont placés pendant quatre heures à l'étuve de 37°.

Ils sont additionnés de solution aqueuse de phénol à 1/20e pour réaliser des concentrations allant de 1/400e à 1/25e. Les repiquages se font après 2, 4, 8, 16, 32 minutes au moyen d'une goutte de culture sur 10 cc. de bouillon peptoné neuf. La stérilité est vérifiée après dix-huit heures de séjour à 37°.

La concentration à 1/400e n'a pas d'action même après dix-huit heures de contact à 18°.

La concentration 1/200e n'a d'action qu'après un contact de dix-huit heures, celle de 1/100e après seize minutes, celle de 1/50e après deux minutes seulement.

1. ÉTUDE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DU PHÉNOXYACÉTATE DE SODIUM

I. *Pouvoir antigénétique.*

10 cc. de bouillon peptoné, additionnés de 0,5 cc. à 8 cc. de solution aqueuse de phénoxyacétate de sodium à 1/20e, soit aux dilutions de 1/400e à 1/25e, sont ensemencés avec une goutte (1/40e cc.) de culture de vingt-quatre heures de *Salmonella Scottmuelleri*. Après dix-huit heures de séjour à l'étuve de 37°, les cultures sont examinées et la stérilité n'est obtenue à aucune concentration.

Le témoin phénol donnant la stérilité pour une dilution 1/200e, le coefficient phénol est donc inférieur à 8 % et pratiquement nul.

II. *Pouvoir antibiotique.*

Un certain nombre de tubes de bouillon peptoné ensemencés avec *Salmonella Scottmuelleri* sont placés pendant quatre heures à l'étuve de 37°.

Ils sont additionnés de solution aqueuse de phénoxyacétate de sodium à 1/20e, pour réaliser des concentrations allant de 1/400e à 1/25e. Les repiquages se font après un contact de deux minutes, au moyen d'une goutte de culture sur 10 cc. de bouillon peptoné neuf. La stérilité est vérifiée après dix-huit heures de séjour à 37°. Aucune stérilité n'est obtenue. L'essai avec une solution plus concentrée encore (concentration 1/5e) est également négatif.

III. *Pouvoir de potentialisation.*

L'addition de phénoxyacétate aux dilutions de phénol n'augmente aucunement le pouvoir antiseptique de ce dernier.

2. ÉTUDE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DE L'ORTHOCRÉSOXYACÉTATE DE SODIUM

I. *Pouvoir antigénétique.*

10 cc. de bouillon peptoné, additionnés de 0,5 cc. à 8 cc. de solution aqueuse d'orthocrésoxyacétate de sodium à 1/20e sont ensemencés avec une goutte (1/40e de cc.) de culture de vingt-quatre heures de *Salmonella Scottmuelleri*. Après dix-huit heures de séjour à l'étuve de 37°, les cultures montrent la stérilité des tubes à partir de la dilution 1/25e. Comme dans les mêmes conditions le phénol est actif à la dilution 1/200e, le coefficient « phénol » pour ce corps est de 8 %.

II. *Pouvoir antibiotique.*

Des tubes de bouillon peptoné ensemencés avec une goutte de *Salmonella Scottmuelleri*, et âgées de quelques heures, sont additionnés de dilution d'orthocrésoxyacétate de sodium de manière à réaliser des concentrations finales de 1/400e à 1/25e. Les repiquages se font après un contact de deux minutes, au moyen d'une goutte de culture sur 10 cc. de bouillon peptoné neuf. La stérilité est vérifiée après dix-huit heures de séjour à 37°. Aucune stérilité n'est obtenue.

3. ÉTUDE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DU MÉTACRÉSOXYACÉTATE DE SODIUM

I. *Pouvoir antigénétique.*

Des dilutions de métacrésoxyacétate de sodium sont placées dans des tubes contenant 10 cc. de bouillon peptoné de façon à réaliser des dilutions finales de 1/25e à 1/400e. Ces tubes sont alors ensemencés avec une goutte (1/40e de cc.) de culture de bouillon récente, de *Salmonella Scottmuelleri*, puis mis à l'étuve de 37°. Après un séjour de dix-huit heures à l'étuve, l'abondance de la culture obtenue est appréciée par le trouble ou le louchissement du bouillon.

Dans ces conditions, le métacrésoxyacétate de sodium n'est actif qu'au taux de 1/25e, soit avec un coefficient phénol de 8 %. Toutefois, une légère action antigénétique se manifeste aux dilutions supérieures à 1/50e.

II. *Pouvoir antibiotique.*

Des tubes de bouillon peptoné ensemencés avec une goutte de *Salmonella Scottmuelleri*, et âgés de quelques heures, sont additionnés de dilutions de métacrésoxyacétate de sodium, de telle sorte que les concentrations finales soient de 1/12e à 1/20e. Après un contact chronométré de deux minutes, de cinq minutes et de dix minutes, les cultures sont réensemencées sur des tubes de bouillon neuf, ensuite placés à l'étuve de 37°. L'action antiseptique est vérifiée après un séjour de dix-huit heures, dans cette étuve, d'abord par le louchissement ou l'aspect trouble du bouillon; et secondairement par un réensemencement sur gélose inclinée. Les deux épreuves concordent. Nous avons cons-

taté que parmi les solutions de métacrésoxyacétate de sodium, la dilution la plus faible essayée, de 1/12e, même après un contact de dix minutes ne montre aucune action antiseptique.

4. ÉTUDE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DU PARACRÉSOXYACÉTATE DE SODIUM

I. *Pouvoir antigénétique.*

10 cc. de bouillon peptoné, additionnés de 0,5 cc. à 8 cc. de solution aqueuse de paracrésoxyacétate de Na à 1/20e, sont ensemencés avec une goutte (1/40e de cc.) de culture de vingt-quatre de *Salmonella Scottmuelleri*. Après dix-huit heures à l'étuve à 37°, les cultures montrent la stérilité des tubes à partir de la dilution à 1/25e.

Le coefficient phénol est de 8 %.

II. *Pouvoir antibiotique.*

Un certain nombre de tubes de bouillon peptoné ensemencés avec *Salmonella Scottmuelleri* sont placés pendant quatre heures à l'étuve à 37°. Ils sont additionnés de solution aqueuse de paracrésoxyacétate de sodium à 1/20e, de manière à réaliser des concentrations allant de 1/400e à 1/25e. Les repiquages se font après un contact de deux minutes, au moyen d'une goutte de culture sur 10 cc. de bouillon peptoné neuf. La stérilité est vérifiée après dix-huit heures de séjour à 37°. Aucune stérilité n'est obtenue.

5. ACTION ANTISEPTIQUE DU CARVACROXYACÉTATE DE SODIUM

I. *Pouvoir antigénétique.*

Des dilutions de carvacroxyacétate de sodium sont placées dans des tubes contenant 10 cc. de bouillon peptoné, de façon à réaliser des dilutions finales de 1/25e à 1/400e. Ces tubes sont alors ensemencés avec une goutte (1/40e de cc.) de culture en bouillon récente de *Salmonella Scottmuelleri*, puis mis à l'étuve de 37°. Après un séjour de dix-huit heures à l'étuve, l'abondance de la culture obtenue est appréciée par le trouble ou le louchissement du bouillon.

Dans ces conditions, le carvacroxyacétate de sodium empêche toute culture à la dilution de 1/50e ce qui correspond à un coefficient phénol de 16 %. Une légère action antigénétique se manifeste aux dilutions supérieures à 1/100e.

II. *Pouvoir antibiotique.*

Des tubes de bouillon peptoné ensemencés avec une goutte de *Salmonella Scottmuelleri*, et âgés de quelques heures, sont additionnés de dilutions de carvacroxyacétate de sodium, de telle sorte que les concentrations finales soient de 1/12e à 1/20e. Après un contact chronométré de deux minutes, cinq minutes, dix minutes, les cultures sont réensemencées sur des tubes de bouillon neuf, ensuite placés à l'étuve de 37°. L'action antiseptique est vérifiée après un séjour de dix-huit heures dans cette étuve, d'abord par le louchissement ou l'aspect trouble du bouillon; et secondairement par un réensemencement sur gélose inclinée. Les deux épreuves concordent.

Les dilutions de carvacroxyacétate de sodium à 1/12e et 1/25e se sont révélées actives après un contact de deux minutes seulement. On sait que dans ces conditions ce sont les solutions à 1/50e de phénol qui donnent des résultats comparables. Le coefficient phénol du carvacroxyacétate de sodium est donc de 50 % pour cette épreuve.

6. ÉTUDE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE DU THYMOXYACÉTATE DE SODIUM

I. *Pouvoir antigénétique.*

10 cc. de bouillon peptoné, additionnés de 0,5 cc. à 8 cc. d'une solution aqueuse de thymoxyacétate de sodium à 1/20e, soit aux dilutions de 1/400e à 1/25e, sont ensemencés avec un goutte (1/40e de cc.) de culture de *Salmonella Scottmuelleri*. Après dix-huit heures de séjour à l'étuve de 37°, les cultures sont examinées et la stérilité est obtenue dans les tubes à partir de la dilution à 1/25e.

Le coefficient phénol est donc de 8 %.

II. *Pouvoir antibiotique.*

Un certain nombre de tubes de bouillon peptoné ensemencés avec *Salmonella Scottmuelleri* sont placés pendant quatre heures à l'étuve à 37°. Ils sont additionnés d'une solution aqueuse de thymoxyacétate de Na à 1/20e de manière à réaliser des concentrations allant de 1/400e à 1/25e. Les repiquages se font après un contact de deux minutes, au moyen d'une goutte de culture sur 10 cc. de bouillon peptoné neuf. La stérilité est vérifiée après dix-huit heures de séjour à 37°. Aucune stérilité n'est obtenue.

CONCLUSION

Le blocage par le groupement — CH_2COONa de la fonction OH du phénol, des crésols, du thymol et du carvacrol a pour effet de diminuer considérablement le pouvoir bactériostatique et antigénétique de ces substances. Par suite, les sels de sodium des acides étudiés ne paraissent pas devoir être retenus comme antiseptiques, bien que la toxicité très réduite des premiers termes en rende le maniement très aisé.

ACTION ANTIGÉNÉTIQUE : TABLEAU RÉCAPITULATIF

Ensemencement de bouillon, additionné d'antiseptique, vérification de l'action après 18 heures à 37°.

DILUTIONS 1 CC. DE BOUILLON	QUANTITÉS DE SOLUTION A 1/20	PHÉNOL	PHÉNOXY-ACÉTATE DE SODIUM	ORTHOCRÉSO-ACÉTATE DE SODIUM	MÉTACRÉSOXY-ACÉTATE DE SODIUM	PARACRÉSOXY-ACÉTATE DE SODIUM	CARVACROXY-ACÉTATE DE SODIUM	THYMOXY-ACÉTATE DE SODIUM
1/400	0,5 cc.	+	+	+	+	+	+	+
1/200	1 cc.	0	+	+	+	+	+	+
1/100	2 cc.	0	+	±	±	+	±	±
1/50	4 cc.	0	±	? ±	±	? ±	0	? ±
1/25	8 cc.	0	±	0	0	0	0	0

Cultures : + positives — trouble accentué ; ± légères — louche léger ; 0 négatives

TROISIEME PARTIE

Etude Pharmacotechnique

CHAPITRE PREMIER

On sait que la mise en solution aqueuse des essences végétales est un problème pharmacologique de la plus haute importance. La première tentative couronnée de succès est celle de Conrady [1] bientôt reprise par Duyck [2, 3]. Ces auteurs ont montré que des solutions concentrées de salicylate de sodium pouvaient dissoudre certaines essences et certains de leurs constituants isolés.

Caujolle et Couturier [4, 5, 6, 7] ont étudié le pouvoir dissolvant du thymotate de sodium vis-à-vis des essences riches et des essences pauvres en constituants oxygénés.

D'autre part, la mise en solution hydroalcoolique de degré faible a été réalisée par Izmailsky [8] grâce à l'adjonction de salicylate de sodium.

Signalons qu'un brevet allemand [9] a prévu l'utilisation des solutions aqueuses à 20 % de thymoxyacétate de sodium pour dissoudre le thymol et le camphre, et de solution de carvacroxyacétate de sodium pour dissoudre le carvacrol.

Il nous a paru intéressant de poursuivre cette étude et d'étendre ces essais de solubilisation d'essences végétales aux solutions d'aryloxyacétates.

Nous avons constaté que leur teneur en sels de sodium devait être assez élevée. Nous éliminons immédiatement le *paracrésoxyacétate* de sodium (après l'avoir d'ailleurs expérimenté), car sa faible solubilité dans l'eau (8 %) ne nous permet pas d'obtenir de solutions suffisamment concentrées en ce sel.

Signalons tout de suite que parmi les autres sels étudiés, seul le *phénoxyacétate de sodium* n'a donné aucun résultat.

Nos essais ont porté sur l'eucalyptol, l'eugénol, le linalol (gauche de l'essence de lavandin), le carvacrol et l'acétate de géranyle.

Dans un tube à hémolyse, nous mettons 1 cc. de solution d'aryloxyacétate, et nous versons goutte à goutte l'essence étudiée, jusqu'au moment où l'addition d'une seule goutte, détermine après agitation une émulsion persistante.

Dans ces conditions, l'*orthocrésoxyacétate de sodium* à 26 % dissout dix-huit gouttes d'eugénol, soit en poids 0,43 gr. mais il ne dissout ni l'eucalyptol, ni le linalol, ni l'acétate de géranyle. Il en est de même pour le *métacrésoxyacétate de sodium* : 1 cc. de solution à 26 % dissout six gouttes d'eugénol soit 0,16 gr. Ces solutions d'eugénol dans l'ortho et le métacrésoxyacétate de sodium, portées à la glacière, se séparent en deux couches qu'il est impossible d'homogénéiser de nouveau, à la température ordinaire et même à chaud, sans ajouter une goutte de solution neuve du sel de sodium considéré.

Un cc. de *carvacroxyacétate de sodium* à 32 % dissout douze gouttes de carvacrol soit en poids 0,35 gr. et treize gouttes d'eugénol soit 0,27 gr.

Quant au *thymoxyacétate de sodium*, les travaux déjà effectués au laboratoire, nous apprennent que mis en solution aqueuse à 20 %, il est capable de dissoudre le thymol dans la proportion de 1/20e.

CHAPITRE II

Au cours de nos essais de mise en solution des essences, nous avons été conduits à étudier la solubilisation de diverses substances chimiques; nous avons été ainsi conduits à examiner en particulier la solubilisation du gaïacol, substance dont CAUJOLLE et COUTURIER ont déjà étudié la mise en phase aqueuse, en milieu salin organique.

Nous avons été ainsi conduits à reconnaître l'importante solubilité du gaïacol dans les solutions de métacrésoxyacétate de sodium, carvacroxyacétate de sodium et thymoxyacétate de sodium et surtout l'orthocrésoxyacétate de sodium. Il est remarquable que 0,50 gr. de gaïacol puisse être maintenu dissous à la température ordinaire dans 1 cc. de solution à 26 %. Des résultats analogues ont été obtenus avec l'eugénol. L'étude de ces phénomènes de solubilisation se poursuit au Laboratoire de Pharmacie de la Faculté.

Bibliographie

de la Troisième Partie

1. Conrady. — *Pharm. Ztg.*, 1892, **37**, 180.

2. Duyck. — *Revue pharm. Gand*, 1899, **6**, 239, 270, 277.

3. Duyck. — *Revue pharm. Gand*, 1900, **7**, 21.

4. Caujolle et Couturier. — *Soc. pharmacie Toulouse*. — Séance du 6 avril 1946.

5. Caujolle et Couturier. — *Soc. pharmacie Toulouse*. — En cours de publication.

6. Caujolle et Franck. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1944, **26**, 334.

7. Caujolle, Franck et Couturier. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1947, **29**, 302.

8. Izmailsky. — *Comptes rendus Acad. Sciences d'U.R.S.S., Dok lady. Akad. Nank. S. S. S. R.*, 1944, **42**, 216.

9. D. R. P. 474.689. Chemische Fabrik von Heyden Centralblat, 1929, 1, 3120.

Conclusion

I. Nous avons préparé à l'état pur les sels de sodium des acides :

Phénoxyacétique.
Orthocrésoxyacéti
Métacrésoxyacétic
Paracrésoxyacétiq
Carvacroxyacétique
Thymoxyacétique

Tous ces sels avaient déjà été obtenus par des méthodes classiques.

II. Nous avons démontré que la toxicité de ces sels pour le chien chloralosé était très inférieure à celle du phénol libre correspondant; le blocage de l'oxhydrile phénolique par le groupe — CH_2 —COOH réalise une détoxication très efficace. Le tableau ci-après résume nos résultats.

SEL DE Na DE L'ACIDE	DOSE MORTELLE par kilogr.	DÉRIVÉ DE CONDENSATION DU
Phénoxyacétique.	2,700	Phénol.
Méthyl$_1$phénoxy$_2$acétique.	3,460	Orthocrésol.
Méthyl$_1$phénoxy$_3$acétique.	2,050	Métacrésol.
Méthyl$_1$phénoxy$_4$acétique.	2,060	Paracrésol.
Méthyl$_1$isopropyl$_4$phénoxy$_2$acétique. . .	0,755	Carvacrol.
Méthyl$_1$isopropyl$_4$phénoxy$_3$acétique, .	0,495	Thymol.

Nous avons observé que les sels préparés se comportaient à haute dose comme des dépresseurs circulatoires, affectant surtout les fibres vasculaires, probablement par l'intermédiaire du système vaso-moteur.

Par rapport aux phénates correspondants, les sels de sodium des acides aryloxyacétiques étudiés ont un pouvoir bactériostatique et antigénétique réduit.

III. En solution aqueuse concentrée, les sels de sodium des acides aryloxyacétiques (autres que le phénoxyacétate de sodium) ne se comportent pas comme de bons solvants de l'eucalyptol, pas davantage du linalol, de l'acétate de géranyle et du carvacrol. Par contre, ils permettent la mise en solution aqueuse de l'eugénol et du gaïacol.

Questions posées par la Faculté

1° *Toxicologie des solvants chlorés acétyléniques.*

2° *Vitamine B_{12}.*

3° *Les azulènes.*

Vu : *Le Président de Thèse,*
CAUJOLLE

Vu : *Le Doyen,*
LEFÈBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 19 Mai 1949,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

Dép. lég. 2e tr. 49. Aa 22

Imp. Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières